

氏 名	伊藤 和博
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	第 5666 号
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項
学 位 論 文 名	Oligomeric Amyloid β-Protein as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease: Its Significance Based on Its Distinct Localization and the Occurrence of a Familial Variant Form (アルツハイマー病の治療ターゲットとしてのアミロイド β 蛋白:変異型アミロイド β 蛋白の発生と厳密な局在に基づいたその意義)
論文審査委員	主 査 教 授 三木 隆己 副 査 教 授 若狭 研一 副 査 教 授 平田 一人

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】アルツハイマー病患者の、脳組織におけるオリゴマーアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) の局在を調べる。

【方法】野生型に比してオリゴマーを形成しやすい変異型 $A\beta$ でマウスを免疫し、その血清を回収した。回収後、血清は合成 $A\beta$ ペプチドを凝集させたフィブリルに富んだ画分で吸収処理を行い、抗オリゴマー血清作成した。その後、ドットブロット、免疫沈降とウェスタンブロッティングを用いて合成変異型 $A\beta$ との反応性を既存の $A\beta$ 抗体 (β 001) とで比較した。続いて抗オリゴマー血清を用いてアルツハイマー患者の側頭葉の切片に免疫組織化学染色を行った。免疫組織化学染色は合成変異型 $A\beta$ ペプチドで吸収処理を行った抗オリゴマー血清でも行い、特異性を検討した。海馬切片についても免疫組織蛍光染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡で観察を行った。

【結果】ドットブロットでは抗オリゴマー血清も β 001 も変異型 $A\beta$ に対する反応性を示した。免疫沈降とウェスタンブロッティングを用いた比較では、抗オリゴマー血清は β 001 に比して 2-4 量体に対する反応性が強かった。抗オリゴマー血清による側頭葉切片の免疫組織化学染色では神経細胞体に弱い免疫反応性を認めたが、老人斑のような典型的な病理象は確認できなかった。合成変異型 $A\beta$ ペプチドで吸収処理を行った抗オリゴマー血清での免疫組織化学染色では前述の反応性は認めなかった。共焦点レーザー顕微鏡による海馬切片の免疫組織染色の観察では錐体細胞内に点状の免疫反応性を認めた。また、血管壁にも免疫反応性を認めた。

【結論】AD 患者脳での神経細胞体内にオリゴマー $A\beta$ の存在が推定された。オリゴマーの機能や AD 病理との関連は未だ不明であり、更なる検索が望まれる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

オリゴマーアミロイド β 蛋白 (オリゴマー $A\beta$) が神経シグナル機能異常をきたすことから、オリゴマー $A\beta$ がアルツハイマー病の発症に関係し、認知機能の異常をもたらすとの考えが支持されるようになり、オリゴマー $A\beta$ の作用機序が注目されている。今回、オリゴマー $A\beta$ の存在部位を、抗オリゴマー $A\beta$ 血清を作成し、アルツハイマー病患者の脳組織における存在部位について検討した。

オリゴマー $A\beta$ を形成しやすい変異型 $A\beta$ でマウスを免疫し、抗オリゴマー $A\beta$ 血清を作成し、アルツハイマー病患者の側頭葉切片の免疫組織化学染色を行った。また、合成変異型 $A\beta$ ペプチドで吸収処理を行った抗オリゴマー $A\beta$ 血清でも同様の実験を行い、特異性について検討した。さらに、海馬切片についても免疫組織蛍光染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡にて検討した。

抗オリゴマー血清による側頭葉切片の免疫組織化学染色では神経細胞体に弱い免疫反応性を認めたが、老人斑のような典型的な病理像は確認できなかった。合成変異型 $A\beta$ ペプチドで吸収処理を行った抗オリゴマー血清での免疫組織化学染色では前述の反応性は認めなかった。共焦点レーザー顕微鏡による海馬切片の免疫組織染色の観察では錐体細胞内に点状の免疫反応性を認めた。また、血管壁にも免疫反応性を認めた。

これらの結果から、アルツハイマー病患者脳において、神経細胞体内にオリゴマー $A\beta$ が存在するものと考え

られる。

本論文は、ヒトの脳組織において、アルツハイマー病発症の関与があると考えられるオリゴマー $A\beta$ の存在を明らかにし、今後のオリゴマー $A\beta$ の機能やアルツハイマー病の病理変化との関連性を研究する基礎を築いたと考えられる。したがって、本研究は博士(医学)の学位を授与されるに値すると判定された。